

臨床病理検討会報告

進行びまん型肝細胞癌に対して行われた 肝動注化学療法 of 1 例

臨床担当：濱田 耕介 (研修医)・成瀬 宏仁 (消化器病センター消化器内科)
病理担当：工藤 和洋 (臨床病理科)・下山 則彦 (臨床病理科)

A case of hepatic arterial infusion chemotherapy for progressive hepatocellular carcinoma of diffuse type

Kousuke HAMADA, Hirohito NARUSE, Kazuhiro KUDOH, Norihiko SHIMOYAMA

Key words : hepatic arterial infusion chemotherapy - hepatocellular carcinoma

I. 臨床経過および検査所見

【症 例】 50歳代 男性

【主 訴】 体重減少, 全身倦怠感

【現病歴】

体重減少, 全身倦怠感を自覚して近医を受診し, 当院を紹介されて受診した。腹部超音波検査などにて肝細胞癌を疑われて精査加療目的に入院となった。

【既往歴】 10年前 両側人工股関節手術

【家族歴】 特記事項なし

【入院時現症】

身長174.0cm 体重75.0kg (3ヶ月で5kg減少) 体温36.4℃

血圧122/64mmHg 脈拍74/分 腹痛なし 腹部膨満なし 皮膚黄染なし

【入院時検査所見】

<血算>

WBC 7700/mm³ RBC 475×10⁴/mm³

Hb 15.4g/dl Ht 44.2% Plt 16.8×10⁴/mm³

<生化>

T.bil 2.2mg/dl D.bil 1.2mg/dl TP 8.2g/dl

Alb 2.7g/dl AST 226U/L ALT 112U/L

ALP 820U/L ZTT 15.5単位 Ch-E 172IU/L

T.chol 149mg/dl TG 49mg/dl

HDL.chol 27mg/dl γ-GTP 565U/L

LDH 365U/L BUN 13mg/dl Cre 1.0U/L

血中アンモニア60μg/dl Na 135mg/dl

K 4.8mg/dl Cl 95mg/dl CRP 13.6mg/dl

<凝固>

PT 12.7sec APTT 30.7sec INR 1.15

Fib 552mg/dl ATⅢ 102mg/dl

<腫瘍マーカー>

AFP 4158.5ng/ml CEA 3.6ng/ml

CA19-9 109U/ml PIVKA-II 131000mAU/ml

SCC 0.6ng/ml NSE 12ng/ml PSA 0.2ng/ml

IL-2R 819U/ml

<感染症>

HBsAg (-) HBsAb (-) HBcAb (+)

HBeAg (-) HBeAb (+) HCV-Ab (-)

HBV-DNA 2.6未満

【肝障害度】 Child-Pugh 分類: B

【画像所見】

胸腹部 Xp: 明らかな肺炎像なし

腹部超音波検査: 左葉から右葉の一部にかけて巨大な腫瘍で置換されている。境界不鮮明。左葉門脈血流が detect されず, 門脈塞栓が疑われる。内部不均一で nodule in nodule を認める。右葉の門脈血流は保たれている。

心電図検査: 心室性期外収縮 PVC, 心房細動を認める。
心エコー検査: 左心耳内に血栓を認める。

第1病日 腹部 CT: 肝左葉の腫大, 肝辺縁凹凸不整, 肝左葉内は不均一でびまん性の腫瘍が存在する。左右管内門脈および門脈本管までの腫瘍栓が見られ, 上腸間膜動脈にかけての血栓も認められる (図1, 2)。

第6病日 ERCP: 左胆管狭窄あり。末梢の拡張は見られなかった。また, 胆管ブラシ擦過細胞診を施行したところ, 結果は Class II であった。

第8病日 CT 血管造影: 門脈本管に腫瘍栓によると思われる閉塞が存在する。肝門部では海綿状側副血行路が発達している (図3)。右肝動脈造影では, 早期相で濃染している。一方で左肝動脈は, 早期相でびまん性に不均一に染まり, S4/5に45mmほどの腫瘍が認められた (図4)。

【入院後経過】

これら腹部 CT などにて「B型肝硬変」「びまん型肝細胞癌」門脈侵襲 (Vp4), T4N0M0 cStage IVa の診断で



図1 第1病日 CT
門脈腫瘍栓，上腸間膜動脈にかけての血栓を認める

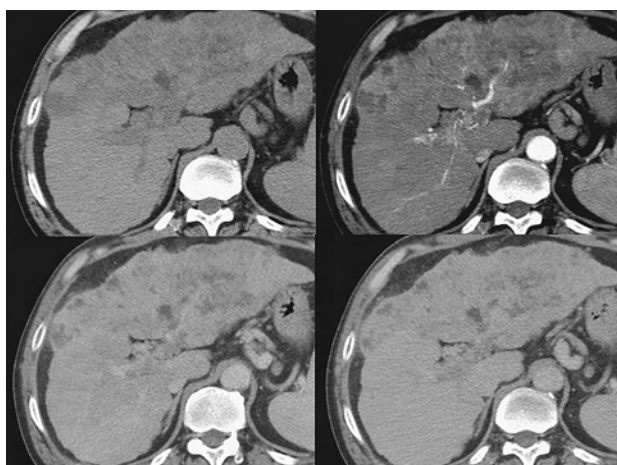


図2 第1病日 CT
左上：単純，右上：動脈相，
左下：門脈相，右下：静脈相

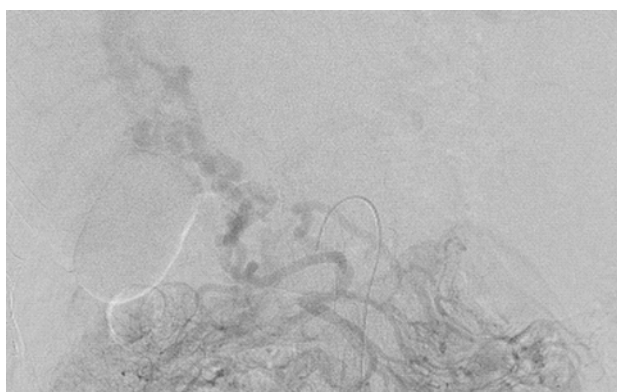


図3 血管造影 海綿状側副血行路

肝動注リザーバーを留置し，IFN併用5FU肝動注療法を3コース施行した。さらに，CDDP（アイエーコール）+5FU動注療法を施行した。

フォローでの腹部CTにて腹水貯留，転移性肺腫瘍を

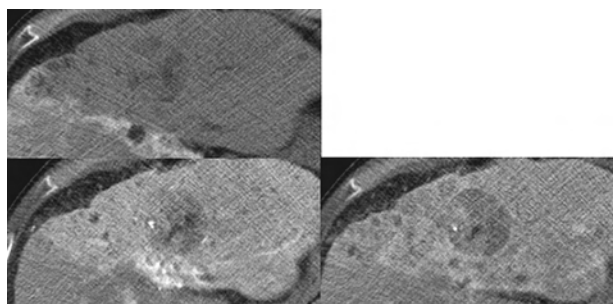
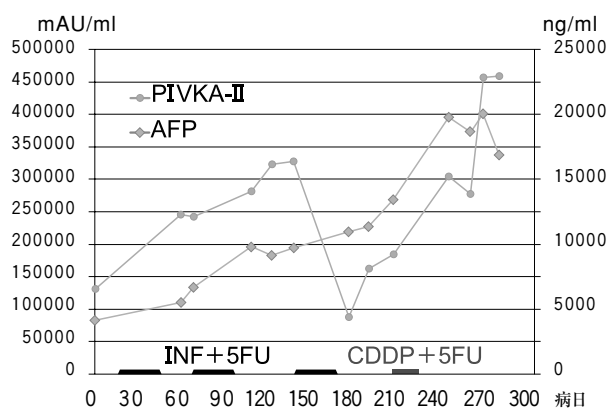


図4 左上：CTAP，左下：CTHA ①，右下：CTHA ②

表1 治療に伴う腫瘍マーカーの推移



指摘され，第280病日に再び入院となった。その後，第301病日頃より次第に皮膚黄染増強し，尿量減少，全身状態が悪化した。利尿剤での腹水のコントロールができず，腎不全徴候は急速に進行し，第304病日 VT，VF が出現し永眠となった。

• 第1病日 CT と第269病日 CT との比較

第269病日 CT では腹水の貯留が見られるものの，肝辺縁の不正，肝全体や腫瘍の大きさに大きな変化はない。

• 腫瘍マーカーの推移（表1）

AFP，PIVKA-II のいずれもかなりの高値を示しているが，AFP では INF+5FU 療法中は，それ以後と比べて値の上昇は少ない。PIVKA-II では3回目の INF+5FU 療法の前後ではかなりの低下がみられる。

II. 臨床上的の問題点（病理解剖で明らかにしたい点）

- 動注療法の効果の検討
- 門脈内腫瘍塞栓の状態
- 急激な肝不全の原因
- HCC の組織型の確認

Ⅲ. 病理解剖所見

【肉眼所見】

身長173cm, 体重70kg。中肉中背。黄疸著明。瞳孔は軽度散大し左右とも3mm。体表リンパ節触知せず。死斑背部に軽度。死後硬直ほとんどなし。下腿浮腫なし。左大腿前面に硬結あり。

腹部切開で剖検開始。皮下脂肪厚腹部10mm。腹水は黄褐色で5000ml。明らかな化膿性腹膜炎の所見は認められなかった。腹部からの操作のため胸水, 心嚢液, 屍血量は測定できず。

心臓 310g, 9×11.5×6cm。左心耳入口部に白色, 大きさ約2cmの器質化血栓が認められた。明らかな心筋梗塞の所見は認められなかった。肺動脈内血栓なし。

左肺 275g, 22×12×3cm。上葉に約7mm, 下葉に約10mmの緑色腫瘍が認められ, 肝細胞癌の転移が考えられた。右肺 320g, 21×10×5cm。上葉に約1.5×1.0cmの白色腫瘍が認められ, 転移が考えられた。左右とも背景肺は正常であった。

肝臓 約2600g, 25×19×12cm。外表は混合結節型肝硬変の所見。剖面では左葉に5cm, 右葉に3.5cmの出血壊死著明な腫瘍が認められた。さらに径7mm-1.0cmの腫瘍が多数認められた。肝細胞癌の多発として矛盾のない所見であった(図5)。肝十二指腸間膜の剖面では門脈内腫瘍塞栓が確認された(図6)。同レベルでは肝動脈内に血栓は確認できなかった。脾臓 655g, 19.5×13×4.5cm (図7)。著明な脾腫の所見。剖面正常。脾門部リンパ節腫張が認められた。脾臓は肝十二指腸間膜, 肝と一塊としたため重量測定不能。大きさは13.5×頭部6.5, 体部3.5, 尾部3×1.5cm。剖面正常。脾頭部リンパ節は腫張しているが肝細胞癌の転移は確認できなかった。

左腎臓 215g, 12×6.5×5cm。皮質厚0.7cm。右腎臓 220g, 12.5×6.5×3.5cm。皮質厚0.8cm。左右ともうっ血の所見。尿管内には膿汁は認められない。膀胱粘膜正常。左副腎 6g。右副腎 5.5g。左睪丸 22.5g。右睪丸 18.5g。

下部食道では静脈の怒張が認められ食道静脈瘤の所見。胃から小腸の粘膜は著変なし。肝彎曲部付近の結腸粘膜で出血が認められた。直腸粘膜は正常。大動脈では軽度の粥状動脈硬化症が認められた。左大腿動脈から総肝動脈には動注用カテーテルが留置されていた。下大静脈には血栓は認められなかった。

以上, 肝硬変, 肝細胞癌の多発が認められた。肝不全により腎不全, 高K血症をきたし, 不整脈により死亡したと考えられた。

【肉眼解剖診断 (暫定)】

1. B型肝硬変+多発性肝細胞癌 門脈塞栓, 両肺転移

pT4NXM1 Stage IV

2. 腹水5000ml

3. 脾腫655g

4. 食道静脈瘤

5. 肝彎曲部結腸粘膜出血

6. 粥状動脈硬化症

7. 左心耳血栓

【病理解剖学的最終診断】

主病変

多発性肝細胞癌 (中分化型)+B型肝硬変 pT4 (vp4) N1M1 (規約), pT3N1M1 (UICC)

転移: 両肺, リンパ節 (胆管周囲)

副病変

1. 腹水5000ml

2. 脾腫655g+慢性うっ血

3. 食道胃静脈瘤

4. 動脈粥状硬化症

5. 諸臓器うっ血 (腎臓, 膀胱, 消化管)

6. 右心房壁血栓

【総括】

肝硬変 (図8) を背景に肝細胞癌を多発した症例。肝硬変の活動性はA0-1程度。腫瘍では核小体が明瞭で腫大した核を持つ異型細胞が索状, 島状に増生しており中分化型肝細胞癌の所見 (図9)。変性壊死の程度は, 左葉肝円索近傍大型腫瘍が3分の2以上, 左葉外側の多発腫瘍は3分の1から3分の2, 左葉内背側は3分の2以上 (図10)。右葉ではほとんど壊死のない結節から90%以上壊死した結節まで様々認められた。

門脈には腫瘍栓が認められ3分の2以上の腫瘍細胞が壊死していた。門脈尾側は血栓塞栓症の状態であった。肝動脈には明らかな血栓は認められなかった。

腹水の細胞培養検査ではEnterococcus faeciumが少数検出されたが組織学的に化膿性腹膜炎の所見が確認できずcontaminationの可能性はある。

脾臓ではGamna-Gandy結節が見られ慢性うっ血の所見。

食道, 胃では静脈瘤が形成されていた。大動脈では石灰化が認められた。多くの臓器にうっ血が認められた。

以上, 多発性肝細胞癌があり癌死が考えられる所見である。全体的に3分の2以上の腫瘍細胞が出血変性壊死しており, 化学療法が「かなり有効」であったと考えられた。急激な肝不全の原因を示唆する形態変化は明らかでなかった。

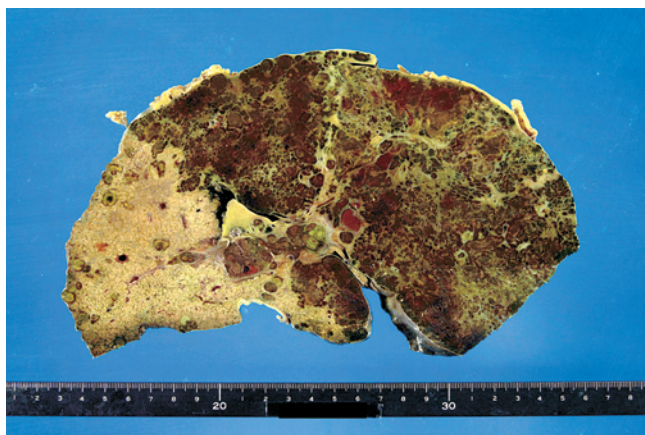


図5 肝臓断面：びまん型の肝細胞癌

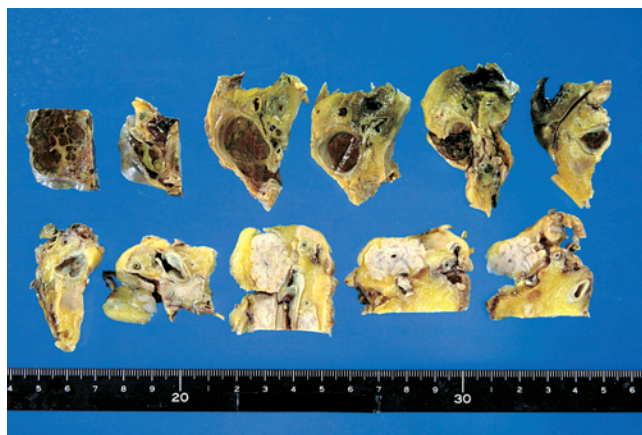


図6 門脈腫瘍栓



図7 脾腫の所見

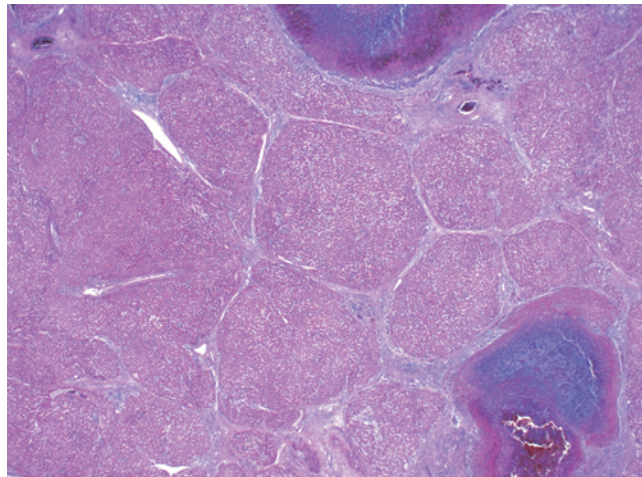


図8 肝硬変の所見 (HE 対物2倍)

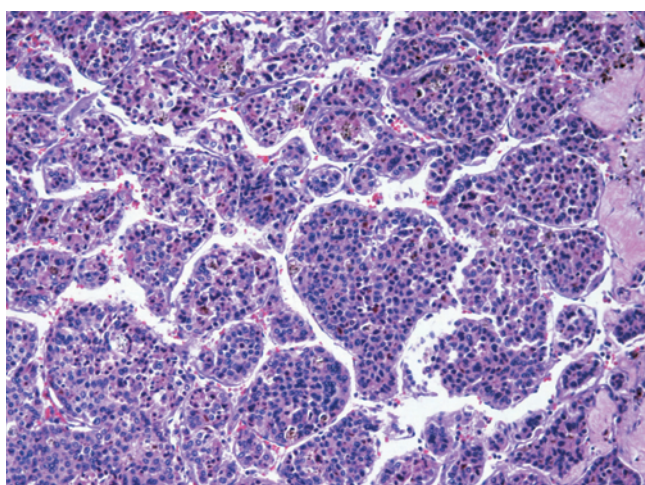


図9 肝腫瘍組織像：中分化型肝細胞癌の診断
(HE 対物20倍)

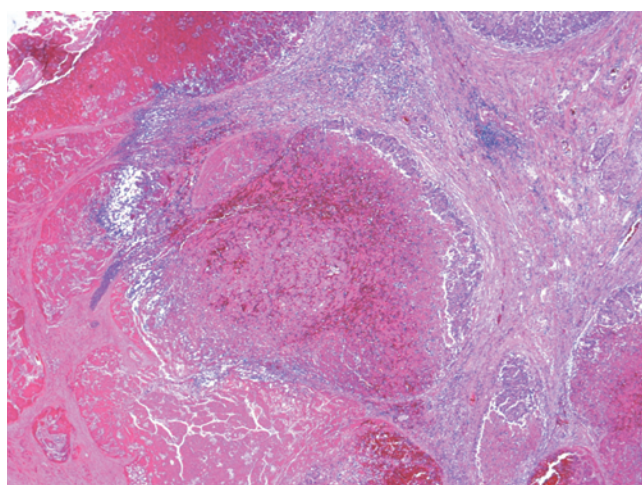


図10 肝細胞癌の出血壊死 (HE 対物2倍)

Ⅳ. 臨床病理検討会における討議内容のまとめ

• PIVKA-IIとワーファリンについて

左心耳内に血栓を認めたため、患者はワーファリン内服中であった。PIVKA-IIの高値がグラフとともにあげられているが、PIVKA-IIはワーファリン内服中の患者で高値を示す。そのため正確な指標とはならないのではないのか。

確かに、ビタミンKの欠乏や、利用障害などが生じた際に異常合成されるPIVKA-IIは、ビタミンKに拮抗することにより、肝臓での凝固因子の生成を落とし、血栓症を防ぐ働きをするワーファリンを内服すると高値となる。そのため、正確な指標とは言えないのかもしれない。

• 組織型、中分化型肝細胞癌について

組織型は中分化型というが、本当なのか。造影効果が見られず疑問である。全体が中分化なのか、低分化型やその他の組織型の部位はないのか。

異型細胞に索状構造が認められ、中分化肝細胞癌の所見として問題ないが、典型的な中分化型ではなく、その基準も明確ではない。CPC後再検したところ、中分化型が主体だが低分化型とすべきところもあるという結果であった。

• 本症例の予後について

本症例は、初診時にすでにcStage IVaとの診断で、そこから約10ヶ月の生存であった。一般的にこのような症例の対症療法のみでの予後は数ヶ月といわれている。本症例では動注化学療法が有効で、予後は良いほうであったといえる。

Ⅴ. 症例のまとめと考察

本症例はB型肝炎、多発肝細胞癌、門脈侵襲、cStage IVaの患者に対して、TAE、IFN+5FU動注、CDDP+5FU動注などを施行し、その後腹水増量で入院。死亡1週間前より急激に肝機能障害悪化、腎機能障害を認め、心室粗動、心室細動出現し死亡した症例である。

一般に肝細胞癌はB型またはC型慢性肝炎・肝硬変などの慢性肝疾患を背景として発症する。そのため、慢性肝炎や肝硬変患者に対する定期的なフォローアップが大変重要である。採血での腫瘍マーカーの測定、エコー・CTなどの画像検査を数ヶ月毎などに行い、肝細胞癌の早期発見に努めることが治療に対して有用である。

肝細胞癌に対する治療は腫瘍の個数、大きさ、血管侵襲、多臓器転移の有無などにより決まり、外科的肝切除、ラジオ波焼灼術、経皮的エタノール注入療法、肝動脈塞栓術、肝動注化学療法などがある。

本症例では初診時にすでにcStage IVaとの診断で門脈浸潤もあるため、動注化学療法を選択せざるをえなかったが、幸いにも治療は比較的有用で、第1病日CTと第269病日CTとの比較の結果、腹水の増量を認めたものの、腫瘍の大きさに大きな変化はなかった。

肝細胞癌に対する動注化学療法はまだ完全には確立されていないが、今後、このような根治不能の進行肝細胞癌、つまり手術適応のない症例、肝予備能が悪い症例、多発している症例などに対して動注化学療法を施行する症例が増えてくるだろう。また、本症例では行われなかったが、動注化学療法に放射線療法を併用が有効である報告もあり、今後このような治療によって、進行肝細胞癌の生存期間はより延長していくことだろう。